

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Candesartan Sandoz	8 mg tabletten
Candesartan Sandoz	16 mg tabletten
Candesartan Sandoz	32 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg candesartancilexetil

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 66,09 mg lactose (als monohydraat) en tot 0,003 mg (0,0001 mmol) natrium.

Elke tablet bevat 16 mg candesartancilexetil

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 132,18 mg lactose (als monohydraat) en tot 0,006 mg (0,0003 mmol) natrium.

Elke tablet bevat 32 mg candesartancilexetil

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 264,35 mg lactose (als monohydraat) en tot 0,012 mg (0,0005 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

*8 mg tabletten:*

Roze, gespikkelde, ronde biconvexe tablet, gemerkt met 8 op een zijde en een breuklijn op de andere zijde.

*16 mg tabletten:*

Roze, gespikkelde, ronde biconvexe tablet, gemerkt met 16 op een zijde en een breuklijn op de andere zijde.

*32 mg tabletten:*

Roze, gespikkelde, ronde biconvexe tablet, gemerkt met 32 op een zijde en een breuklijn op de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Candesartan Sandoz is geïndiceerd voor de:

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen
- Behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar.
- De behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en een gestoorde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrieklejectiefraction  $\leq 40\%$ ) wanneer angiotensine-convertering enzyme (ACE)-remmers niet worden verdragen of als add-ontherapie bij ACE-remmers bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks optimale therapie, wanneer mineralocorticoïde receptor antagonisten niet worden verdragen (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering bij hypertensie

De aanbevolen startdosis en de gebruikelijke onderhoudsdosis van Candesartan Sandoz zijn 8 mg eenmaal per dag. Het antihypertensieve effect wordt grotendeels bereikt binnen 4 weken. Bij sommige patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is, kan de dosering worden verhoogd tot 16 mg eenmaal per dag en tot een maximum van 32 mg eenmaal per dag. De behandeling moet worden aangepast volgens de bloeddrukrespons. Candesartan Sandoz kan ook worden toegediend met andere antihypertensiva (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Toevoeging van hydrochloorthiazide heeft een bewezen additief bloeddrukverlagend effect met verschillende doseringen van Candesartan Sandoz.

#### *Ouderen*

De startdosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

#### *Patiënten met een depletie van het intravasculaire volume*

Bij patiënten met een risico op hypotensie, zoals patiënten met een mogelijke volumedepletie, kan een startdosis van 4 mg worden overwogen (zie rubriek 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

De startdosis is 4 mg bij patiënten met nieraantasting, met inbegrip van patiënten die hemodialyse krijgen. De dosis moet worden verhoogd volgens de respons. Er is beperkte ervaring bij patiënten met heel ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/min). (zie rubriek 4.4)

#### *Leverinsufficiëntie*

Een startdosis van 4 mg eenmaal per dag is aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leveraantasting. De dosis kan dan worden aangepast naargelang de respons. Candesartan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

### *Zwarte patiënten*

Het bloeddrukverlagende effect van candesartan is minder uitgesproken bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten. Bijgevolg kan het bij zwarte patiënten vaker nodig zijn om een hogere dosis Candesartan Sandoz of een aanvullende behandeling te geven om de bloeddruk onder controle te krijgen dan bij niet-zwarte patiënten (zie rubriek 5.1).

### *Pediatische patiënten*

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar:

De aanbevolen startdosering is 4 mg eenmaal per dag.

- Bij patiënten die < 50 kg wegen: bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is, kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 8 mg eenmaal per dag.
- Bij patiënten die  $\geq 50$  kg wegen: bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is, kan de dosering worden verhoogd tot 8 mg eenmaal per dag en daarna tot 16 mg eenmaal per dag indien nodig (zie rubriek 5.1).

Doseringen hoger dan 32 mg zijn niet onderzocht bij pediatische patiënten.

Het antihypertensieve effect wordt grotendeels bereikt binnen 4 weken.

Bij kinderen met een mogelijke depletie van het intravasculaire volume (bijv. patiënten die worden behandeld met diuretica, vooral die met een verminderde nierfunctie) moet de behandeling met Candesartan Sandoz worden gestart onder nauwgezette medische supervisie en moet een lagere startdosering worden overwogen dan de startdosering die gewoonlijk wordt aanbevolen (zie hoger) (zie rubriek 4.4).

Candesartan is niet onderzocht bij kinderen met een glomerulusfiltratiesnelheid minder dan 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (zie rubriek 4.4).

### *Zwarte pediatische patiënten*

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten (zie rubriek 5.1).

Kinderen in de leeftijd van minder dan 1 jaar tot < 6 jaar

- De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 1 tot < 6 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Candesartan Sandoz is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

### Dosering bij hartfalen

De gebruikelijke aanbevolen startdosering van **Candesartan Sandoz** is 4 mg eenmaal per dag. Verhoging van de dosering tot de streefdosering van 32 mg eenmaal per dag (maximumdosering) of de hoogste dosering die nog wordt verdragen, gebeurt door de

dosering te verdubbelen met een interval van minstens 2 weken (zie rubriek 4.4). Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd de nierfunctie worden geëvalueerd met inbegrip van monitoring van het serumcreatinine en -kalium.

Candesartan Sandoz mag samen worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen, met inbegrip van ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van die geneesmiddelen. Candesartan Sandoz kan gelijktijdig worden toegediend met een ACE-remmer bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks optimale standaardtherapie voor hartfalen wanneer mineralocorticoïde receptor antagonist niet worden verdragen. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum en Candesartan Sandoz wordt niet aanbevolen en mag alleen worden overwogen na zorgvuldige evaluatie van de mogelijke voordelen en risico's (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

#### *Speciale patiëntenpopulaties*

De startdosis hoeft niet te worden aangepast bij bejaarde patiënten of bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, een gestoorde nierfunctie of een licht tot matig gestoorde leverfunctie.

#### Pediatrische populatie

De veiligheid en de doeltreffendheid van Candesartan Sandoz bij kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar werden niet aangetoond bij de behandeling van hypertensie en van hartfalen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Candesartan Sandoz moet eenmaal per dag worden ingenomen met of zonder voedsel. De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor candesartancilexetil of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 and 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase.
- Het concomitante gebruik van Candesartan Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis ( $GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.3).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Nierinsufficiëntie

Zoals met andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige patiënten die met Candesartan Sandoz worden behandeld.

Als Candesartan Sandoz wordt gebruikt bij patiënten met hypertensie en nierfalen, is een periodieke controle van de serumkalium- en -creatininespiegels aanbevolen. Er is beperkte ervaring bij patiënten met heel ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/min). Bij die patiënten moet Candesartan Sandoz zorgvuldig worden getitreerd met grondige controle van de bloeddruk.

De evaluatie van patiënten met hartfalen moet periodieke evaluaties van de nierfunctie omvatten, vooral bij bejaarde patiënten ouder dan 75 jaar en patiënten met een gestoorde nierfunctie. Tijdens de dosisverhoging van Candesartan Sandoz is het aanbevolen om het serumcreatinine- en -kaliumgehalte te controleren. Patiënten met een serumcreatinine > 265 µmol/l (> 3 mg/dl) werden niet opgenomen in klinische studies over hartfalen.

#### Aanvullende behandeling met een ACE-remmer bij hartfalen

Het risico op bijwerkingen, vooral hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) kan toenemen als Candesartan Sandoz samen met een ACE-remmer wordt gebruikt (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïde receptor antagonist en candesartan wordt niet aangeraden. Het gebruik van deze combinaties moet gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

#### Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk bijzonder gevoelig zijn voor blokkering van de AT1-receptor ten gevolge van een kleiner plasmavolume en activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom moet de dosis van Candesartan Sandoz zorgvuldig worden verhoogd met grondige controle van de bloeddruk bij patiënten die hemodialyse krijgen.

#### Stenose van de nierarterie

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, zoals angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen de ureumbloedspiegel en het serumcreatininegehalte verhogen bij patiënten met bilaterale stenose van de nierarterie of stenose van de arterie naar een enkele nier.

#### Niertransplantatie

Er is beperkt klinisch bewijs met betrekking tot het gebruik van **Candesartan Sandoz** bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

#### Hypotensie

Hypotensie kan optreden tijdens een behandeling met Candesartan Sandoz bij patiënten met hartfalen. Het kan ook optreden bij patiënten met hypertensie met intravasculaire volumedepletie zoals patiënten die diuretica in hoge dosering krijgen.

Voorzichtigheid is geboden in het begin van de behandeling en er moet worden geprobeerd om de hypovolemie te corrigeren.

#### Anesthesie en chirurgie

Hypotensie kan optreden tijdens anesthesie en operaties bij patiënten die met angiotensine II-antagonisten worden behandeld door blokkade van het renine-angiotensinesysteem.

Heel zelden kan de hypotensie zo ernstig zijn dat het gerechtvaardigd is om intraveneus vocht en/of vasopressoren toe te dienen.

#### Aorta- en mitralisklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Zoals met andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met hemodynamisch relevante aorta- of mitralisklepstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen doorgaans niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Daarom wordt het gebruik van Candesartan Sandoz in die populatie niet aanbevolen.

#### Hyperkaliëmie

Concomitant gebruik van **Candesartan Sandoz** met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen (bv. Heparine, cotrimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), kunnen het serumkalium verhogen bij patiënten met hypertensie. Het kalium moet worden gemonitord indien geïndiceerd.

Bij patiënten met hartfalen die met Candesartan Sandoz worden behandeld, kan hyperkaliëmie optreden. Periodieke monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bv. spironolacton) en **Candesartan Sandoz** wordt niet aanbevolen en mag alleen worden overwogen na zorgvuldige evaluatie van de mogelijke voordelen en risico's.

#### Algemeen

Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening, met inbegrip van stenose van de nierarterie), ging een behandeling met andere geneesmiddelen die dat systeem beïnvloeden, gepaard met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. De mogelijkheid van soortgelijke

effecten kan niet worden uitgesloten met sartanen. Zoals met elk antihypertensivum kan een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cerebrovasculaire aandoening resulteren in een myocardinfarct of CVA.

Het antihypertensieve effect van candesartan kan worden verhoogd door andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen, of ze nu als antihypertensivum of voor andere indicaties zijn voorgeschreven.

#### Zwangerschap

Angiotensine-II-antagonisten (AIIRA's) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een verdere behandeling met AIIRA's essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Bij patiënten die al menstruaties hebben, moet de mogelijkheid van zwangerschap regelmatig worden geëvalueerd. Er moet geschikte informatie worden gegeven en/of er moeten maatregelen worden genomen om het risico op blootstelling tijdens een zwangerschap te voorkomen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### Gebruik bij pediatrische patiënten met inbegrip van patiënten met nierinsufficiëntie

Candesartan is niet onderzocht bij kinderen met een glomerulusfiltratiesnelheid minder dan 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (zie rubriek 4.2).

Bij kinderen met een mogelijke depletie van het intravasculaire volume (bijv. patiënten die worden behandeld met diuretica, vooral die met een verminderde nierfunctie) moet de behandeling met Candesartan Sandoz worden gestart onder nauwgezette medische supervisie en moet een lagere startdosering worden overwogen (zie rubriek 4.2).

#### Speciale waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen "natriumvrij".

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Stoffen die in klinische farmacokinetische studies werden onderzocht zijn onder andere hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale contraceptiva (zoals ethinyloestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties met deze geneesmiddelen bekend.

Concomitant gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, of andere geneesmiddelen (bv. heparine)

kunnen het kaliumgehalte verhogen. Het kalium moet worden gemonitord indien geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

#### *Dubbele blokkade van het RAAS met AIIRA's, ACE-remmers of aliskiren*

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel middel dat het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Een soortgelijk effect kan optreden met sartanen. Het gebruik van candesartan met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Als AIIRA's samen worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/d) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect worden afgezwakt.

Net zoals met ACE-remmers, kan concomitant gebruik van AIIRA's en NSAID's leiden tot een hoger risico op achteruitgang van de nierfunctie met inbegrip van acute nierinsufficiëntie en tot een stijging van het serumkalium, vooral bij patiënten die voordien al een verminderde nierfunctie hadden. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Het gebruik van sartanen wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van sartanen is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4)

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Er zijn geen gecontroleerde epidemiologische gegevens over het risico met sartanen, maar er zou een soortgelijk risico kunnen zijn met deze klasse van geneesmiddelen. Tenzij een verdere behandeling met sartanen essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met sartanen onmiddellijk worden stopgezet en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.



Het is bekend dat blootstelling aan sartanen tijdens het tweede en het derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

In geval van blootstelling aan sartanen vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van moeders die sartanen hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van **Candesartan Sandoz** tijdens de periode van borstvoeding, wordt **Candesartan Sandoz** niet aanbevolen en is een andere behandeling waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding bewezen is, te verkiezen, vooral bij het zogen van een pasgeborene of premature zuigeling.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van candesartan op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid of moeheid kunnen optreden tijdens behandeling met **Candesartan Sandoz**.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Behandeling van hypertensie

In gecontroleerde klinische studies waren de bijwerkingen licht en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van bijwerkingen correleerde niet met de dosering of de leeftijd. Stopzetting van de behandeling wegens bijwerkingen was vergelijkbaar met candesartancilexetil (3,1%) en placebo (3,2%).

In een gepoolde analyse van de gegevens uit klinische studies over hypertensieve patiënten werden bijwerkingen met candesartancilexetil gedefinieerd op basis van een incidentie van bijwerkingen met candesartancilexetil die minstens 1% hoger was dan de incidentie die werd vastgesteld met placebo. Volgens die definitie waren duizeligheid/vertigo, hoofdpijn en luchtweginfectie de meest gerapporteerde bijwerkingen.

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies en de postmarketingervaring.

De volgende frequenties worden gebruikt in de tabellen in rubriek 4.8:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Respiratoire infectie
Bloed- en	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en

lymfestelselaandoeningen		agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperkaliëmie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid/vertigo, hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoest
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, gestoorde leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, rash, urticaria, jeuk
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Nierinsufficiëntie met inbegrip van nierfalen bij gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

### *Laboratoriumbevindingen*

Doorgaans had candesartancilexetil geen klinisch belangrijke invloed op de routine laboratoriumparameters. Zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werden lichte dalingen in het hemoglobine vastgesteld. Het is doorgaans niet nodig om laboratoriumvariabelen routinematig te controleren bij patiënten die Candesartan Sandoz krijgen. Bij patiënten met nierfalen is het echter aanbevolen om de serumkalium- en -creatininespiegels regelmatig te controleren.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van candesartan cilexeteil werd onderzocht bij 255 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar met hypertensie in een klinische studie van 4 weken en een open studie van 1 jaar (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen in bijna alle verschillende systeem-/orgaanklassen vallen bij kinderen in de frequentie categorie vaak/soms. De aard en de ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen (zie de bovenstaande tabel), maar de frequentie van alle bijwerkingen is hoger bij kinderen en adolescenten, vooral van de volgende bijwerkingen:

- Hoofdpijn, duizeligheid en bovenste luchtweginfectie treden “zeer vaak” (d.w.z.  $\geq 1/10$ ) op bij kinderen en vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) bij volwassenen.
- Hoest treedt “zeer vaak” (d.w.z.  $\geq 1/10$ ) op bij kinderen en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) bij volwassenen.
- Huiduitslag treedt “vaak” op (d.w.z.  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) bij kinderen en “zeer zelden” ( $< 1/10.000$ ) bij volwassenen.

- Hyperkaliëmie, hyponatriëmie en abnormale leverfunctie treden soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) op bij kinderen en zeer zelden ( $<1/10.000$ ) bij volwassenen.
- Sinusaritmie, nasofaryngitis, pyrexie treden “vaak” op (d.w.z.  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) en orofaryngeale pijn “zeer vaak” (d.w.z.  $\geq 1/10$ ) bij kinderen; maar die bijwerkingen worden niet gerapporteerd bij volwassenen. Dat zijn evenwel voorbijgaande en zeer frequente ziektes bij kinderen.

Het algemene veiligheidsprofiel van candesartan cilexetil bij pediatrie patiënten verschilt niet significant van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

### Behandeling van hartfalen

Het bijwerkingenprofiel van candesartancilexetil bij patiënten met hartfalen was in overeenstemming met de farmacologie van het geneesmiddel en de gezondheidstoestand van de patiënten. In het klinische programma CHARM, waarin candesartancilexetil in dosissen tot 32 mg (n = 3.803) werd vergeleken met placebo (n = 3.796), stopte 21,0% van de candesartancilexetilgroep en 16,1% van de placebogroep met de behandeling wegens bijwerkingen. De frequentste bijwerkingen waren hyperkaliëmie, hypotensie en nierinsufficiëntie. Die bijwerkingen waren frequenter bij patiënten ouder dan 70 jaar, diabetici en patiënten die andere geneesmiddelen kregen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, vooral een ACE-remmer en/of spironolacton.

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies en de postmarketingervaring.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie
	Zeer zelden	Hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Duizeligheid, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoest
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
	Niet bekend	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, gestoorde leverfunctie of hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, rash, urticaria, jeuk

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Rugpijn, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Nierinsufficiëntie met inbegrip van nierfalen bij gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4)

#### *Laboratoriumbevindingen:*

Hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie zijn frequent bij patiënten die worden behandeld met **Candesartan Sandoz** voor de indicatie van hartfalen. Periodieke controle van het serumcreatinine- en -kaliumgehalte is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen is het belangrijkste symptoom van een overdosis waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid. In meldingen van individuele casussen van een overdosis (tot 672 mg candesartancilexetil) herstelden de patiënten zonder complicaties.

### Behandeling

Als symptomatische hypotensie zou optreden, moet een symptomatische behandeling worden ingesteld en moeten de vitale tekens worden gecontroleerd. De patiënt moet op de rug worden gelegd met de benen omhoog. Als dat niet volstaat, moet het plasmavolume worden verhoogd met een infuus met bijvoorbeeld isotone zoutoplossing. Sympathomimetische geneesmiddelen kunnen worden toegediend als de bovenvermelde maatregelen niet volstaan. Candesartancilexetil wordt niet verwijderd via hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie:

Middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem, Angiotensine II-receptorantagonisten, enkelvoudig, ATC-code : C09CA06.

### Werkingsmechanisme

Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie, hartfalen en andere cardiovasculaire stoornissen. Het speelt ook een rol in de pathogenese van eindorgaanhypertrofie en -aantasting. De belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regulering van de zout- en waterhomeostase en stimulatie van de celgroei, worden gemedieerd via de type 1 (AT1)-receptor.

Candesartancilexetil is een progeneesmiddel dat geschikt is voor oraal gebruik. Het wordt snel omgezet naar de werkzame stof, candesartan, door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal. Candesartan is een AIIIRA, selectief voor AT1-receptoren, met sterke binding aan en langzame dissociatie van de receptor. Het heeft geen agonistische activiteit.

### Farmacodynamische effecten

Candesartan veroorzaakt geen remming van ACE, dat angiotensine I omzet in angiotensine II en bradykinine afbreekt. Er is geen effect op ACE en geen versterking van bradykinine of substance P. In gecontroleerde klinische studies waarin candesartancilexetil werd vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoesten lager bij patiënten die candesartancilexetil kregen. Candesartan bindt niet aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan bekend is dat ze belangrijk zijn in de cardiovasculaire regulering en blokkeert die ook niet. Het antagonisme van de angiotensine II (AT1)-receptoren resulteert in dosisgerelateerde stijgingen in de plasmareninespiegels, de angiotensine I- en angiotensine II-spiegels en een daling van de plasma-aldosteronconcentratie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Hypertensie

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosisafhankelijke, langdurige daling in de bloeddruk. De antihypertensieve werking is te wijten aan een afname van de systemische perifere weerstand zonder reflexmatige stijging van de hartslag. Er is geen indicatie van ernstige of overdreven eerstedosishypotensie of een reboundeffect na stopzetting van de behandeling.

Na toediening van een enkele dosis candesartancilexetil begint het antihypertensieve effect doorgaans binnen 2 uur. Met een continue behandeling wordt de daling in de bloeddruk met elke dosis doorgaans grotendeels binnen vier weken bereikt en die daling houdt aan tijdens een langetermijnbehandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddelde extra effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal per dag klein. Rekening houdend met de interindividuele variabiliteit kan bij sommige patiënten een meer dan gemiddeld effect worden verwacht. Candesartancilexetil eenmaal per dag geeft een doeltreffende en gelijkmatige bloeddrukdaling over 24 uur met weinig verschil tussen de maximale en de daleffecten in de loop van het toedieningsinterval. Het antihypertensieve effect en de verdraagbaarheid van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde,

dubbelblinde studies bij in het totaal 1.268 patiënten met lichte tot matige hypertensie. De dalbloeddrukdaling (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartancilexetil 32 mg eenmaal per dag en 10,0/8,7 mmHg met kaliumlosartan 100 mg eenmaal per dag (verschil in bloeddrukdaling 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Als candesartancilexetil samen met hydrochloorthiazide wordt gebruikt, daalt de bloeddruk meer. Een sterker bloeddrukverlagend effect wordt ook gezien als candesartancilexetil wordt gecombineerd met amlodipine of felodipine.

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder uitgesproken antihypertensief effect bij zwarte patiënten (doorgaans een populatie met een laag reninegehalte) dan bij niet-zwarte patiënten. Dat is ook het geval voor candesartan. In een open klinische ervaringsstudie bij 5.156 patiënten met diastolische hypertensie was de bloeddrukdaling tijdens een behandeling met candesartan significant kleiner bij zwarte dan bij niet-zwarte patiënten (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Candesartan verhoogt de bloedstroom in de nieren en heeft geen effect op of verhoogt de glomerulusfiltratiesnelheid terwijl de vaatweerstand in de nieren en de filtratiefractie afnemen. In een klinische studie van 3 maanden bij hypertensieve patiënten met type 2-diabetes mellitus en microalbuminurie verminderde de antihypertensieve behandeling met candesartancilexetil de albumine-excretie in de urine (albumine-creatinineverhouding, gemiddelde 30%, 95% betrouwbaarheidsinterval 15-42%). Er zijn op dit moment geen gegevens over het effect van candesartan op de progressie naar diabetische nefropathie.

De effecten van candesartancilexetil 8-16 mg (gemiddelde dosis 12 mg) eenmaal per dag op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werden geëvalueerd in een gerandomiseerde klinische studie met 4.937 bejaarde patiënten (70-89 jaar; 21% 80 jaar of ouder) met lichte tot matige hypertensie die gedurende gemiddeld 3,7 jaar werden gevolgd (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). De patiënten kregen candesartancilexetil of placebo met indien nodig de toevoeging van een andere antihypertensieve behandeling. De bloeddruk daalde van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartancilexetilgroep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt, belangrijke cardiovasculaire evenementen (cardiovasculaire mortaliteit, een niet-fataal CVA en een niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 evenementen per 1.000 patiëntjaren in de candesartangroep versus 30,0 evenementen per 1.000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% BI 0,75 tot 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op

hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

#### *Pediatrische patiënten*

De bloeddrukverlagende effecten van candesartan werden geëvalueerd bij kinderen met hypertensie in de leeftijd van 1 tot < 6 jaar en in de leeftijd van 6 tot < 17 jaar in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische dosisbepalingsstudies van 4 weken.

93 kinderen in de leeftijd van 1 tot < 6 jaar, van wie 74% een nierziekte had, werden gerandomiseerd naar een orale dosis van candesartan cilexetil suspensie 0,05, 0,20 of 0,40 mg/kg eenmaal per dag.

De primaire methode van analyse was de helling van de verandering van de systolische bloeddruk (SBD) in functie van de dosering. De SBD en de diastolische bloeddruk (DBD) daalden met de drie doseringen van candesartan cilexetil met 6,0/5,2 tot 12,0/11,1 mmHg ten opzichte van de beginwaarde. Maar aangezien er geen placebogroep was, is de werkelijke grootte van het bloeddrukverlagende effect onzeker, waardoor een conclusieve evaluatie van de risico-batenverhouding in die leeftijdsgroep moeilijk is.

240 kinderen in de leeftijd van 6 tot < 17 jaar werden in een 1-2-2-2-verhouding gerandomiseerd naar een placebo of een lage, middelmatige of hoge dosering candesartan cilexetil. Bij de kinderen die < 50 kg wogen, bedroeg de dosering van candesartan cilexetil 2, 8 of 16 mg eenmaal per dag. Bij kinderen die > 50 kg wogen, waren de doseringen van candesartan cilexetil 4, 16 en 32 mg eenmaal per dag. Candesartan in alle doseringen samen verlaagde de SBD in zittende houding met 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) en de DBD in zittende houding met 6,6 mmHg ( $p = 0,0029$ ) ten opzichte van de beginwaarde. In de placebogroep daalde de SBD in zittende houding met 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) en de DBD in zittende houding met 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) ten opzichte van de beginwaarde. Niettegenstaande het sterke placebo-effect waren alle individuele candesartandoseringen (en alle doseringen samen genomen) significant beter dan de placebo. De maximale bloeddrukverlagende respons bij kinderen van minder of meer dan 50 kg werd verkregen met een dosering van respectievelijk 8 mg en 16 mg en het effect bereikte daarna een plateau.

47% van de kinderen die in de studie waren opgenomen, was zwart en 29% was van het vrouwelijke geslacht; de gemiddelde leeftijd  $\pm$  SD was  $12,9 \pm 2,6$  jaar. Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot < 17 jaar was er een tendens tot geringer effect op de bloeddruk bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten.

## Hartfalen

Een behandeling met candesartancilexetil vermindert de mortaliteit, vermindert opnames wegens hartfalen en verbetert de symptomen bij patiënten met systolische linkerventrikeldisfunctie zoals werd aangetoond in het CHARM-programma (Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Dat placebogecontroleerde, dubbelblinde studieprogramma bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) met NYHA functionele klasse II tot IV bestond uit drie afzonderlijke studies: CHARM-Alternative (n = 2.028) bij patiënten met een LVEF van  $\leq 40\%$  die niet behandeld werden met een ACE-remmer wegens intolerantie (hoofdzakelijk door hoesten, 72%), CHARM-Added (n = 2.548) bij patiënten met een LVEF van  $\leq 40\%$  die behandeld werden met een ACE-remmer en CHARM-Preserved (n = 3.023) met patiënten met een LVEF  $> 40\%$ . Patiënten met een optimale behandeling voor CHF in het begin van de studie werden gerandomiseerd naar placebo of candesartancilexetil (getitreerd van 4 mg of 8 mg eenmaal per dag tot 32 mg eenmaal per dag of de hoogste verdragen dosis, gemiddelde dosis 24 mg) en gevolgd gedurende 37,7 maanden (mediaan). Na 6 maanden behandeling nam 63% van de patiënten die nog steeds candesartancilexetil innamen (89%) de streefdosis van 32 mg.

In CHARM-Alternative was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of een eerste opname wegens CHF significant afgenomen met candesartan in vergelijking met placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95% BI 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Dat stemt overeen met een afname van het relatieve risico van 23%. 33,0% van de patiënten in de candesartangroep (95% BI: 30,1 tot 36,0) en 40,0% van de patiënten in de placebogroep (95% BI: 37,0 tot 43,1) vertoonden dat eindpunt, absoluut verschil 7,0% (95% BI: 11,2 tot 2,8). Er moesten tijdens de studie veertien patiënten worden behandeld om te voorkomen dat een patiënt zou sterven door een cardiovasculair evenement of zou worden opgenomen voor de behandeling van hartfalen. Het samengestelde eindpunt van de mortaliteit door alle oorzaken of een eerste opname wegens CHF was ook significant afgenomen met candesartan HR 0,80 (95% BI 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). 36,6% van de patiënten in de candesartangroep (95% BI: 33,7 tot 39,7) en 42,7% van de patiënten in de placebogroep (95% BI: 39,6 tot 45,8) vertoonden dat eindpunt, absoluut verschil 6,0% (95% BI: 10,3 tot 1,8).

Zowel de mortaliteits- als de morbiditeitscomponenten (opname CHF) van die samengestelde eindpunten droegen bij tot de gunstige effecten van candesartan. De behandeling met candesartancilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functionele klasse ( $p = 0,008$ ).

In CHARM-Added was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of een eerste opname door CHF significant afgenomen met candesartan in vergelijking met placebo, HR 0,85 (95% BI 0,75-0,96,  $p = 0,011$ ). Dat stemt overeen met een afname van het relatieve risico van 15%. 37,9% van de patiënten in de candesartangroep (95% BI: 35,2 tot 40,6) en 42,3% van de patiënten in de placebogroep (95% BI: 39,6 tot 45,1) vertoonden dat eindpunt, absoluut verschil 4,4% (95% BI: 8,2 tot 0,6). Er moesten tijdens de studie 23 patiënten worden behandeld om te voorkomen dat een patiënt zou sterven door een cardiovasculair evenement of zou worden opgenomen voor de behandeling van hartfalen. Het samengestelde eindpunt van de mortaliteit door alle oorzaken of een eerste opname wegens CHF was ook significant verminderd met candesartan, HR 0,87 (95% BI 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ). 42,2% van de patiënten in de candesartangroep (95% BI: 39,5 tot 45,0) en 46,1% van de patiënten in de



placebogroep (95% BI: 43,4 tot 48,9) vertoonden dat eindpunt, absoluut verschil 3,9% (95% BI: 7,8 tot 0,1). Zowel de mortaliteit- als de morbiditeitscomponenten van die samengestelde eindpunten droegen bij tot de gunstige effecten van candesartan. De behandeling met candesartancilexetil resulteerde in een verbeterde NYHA functionele klasse ( $p = 0,020$ ).

In CHARM-Preserved werd geen statistisch significante daling in het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit of een eerste opname door CHF bereikt, HR 0,89 (95% BI: 0,77 tot 1,03,  $p = 0,118$ ).

De mortaliteit door alle oorzaken was niet statistisch significant als ze in elk van de drie CHARM-studies afzonderlijk werd onderzocht. De mortaliteit door alle oorzaken werd echter ook geëvalueerd in gepoolde populaties, CHARM-Alternative en CHARM-Added, HR 0,88 (95% BI: 0,79-0,98,  $p = 0,018$ ) en de drie studies, HR 0,91 (95% BI: 0,83 tot 1,00,  $p = 0,055$ ).

De gunstige effecten van candesartan waren consistent ongeacht de leeftijd, het geslacht of het concomitante geneesmiddel. Candesartan was ook doeltreffend bij patiënten die tegelijkertijd zowel bètablokkers als ACE-remmers innamen en het voordeel werd verkregen ongeacht of de patiënten de ACE-remmer innamen in de streefdosis die werd aanbevolen door behandelingsrichtlijnen.

Bij patiënten met CHF en een gedaalde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrikelejectiefractie,  $LVEF \leq 40\%$ ) vermindert candesartancilexetil de systemische vaatweerstand en de pulmonale capillaire wiggedruk, verhoogt het de plasmarenineactiviteit en de angiotensine II-concentratie en vermindert het de aldosteronspiegels.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt candesartancilexetil omgezet naar de werkzame stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartancilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletformule is ongeveer 34% van dezelfde orale oplossing met heel weinig variabiliteit. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet is daarom 14%. De gemiddelde piekserumconcentratie ( $C_{max}$ ) wordt 3-4 uur na de inname van de tablet bereikt. De candesartan-serumconcentraties stijgen lineair met stijgende dosissen binnen de grenzen van de therapeutische dosissen. Er werden geen geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van candesartan vastgesteld. De oppervlakte onder de serumconcentratie versus tijdcurve (AUC) van candesartan wordt niet significant beïnvloed door voedsel. Candesartan is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (meer dan 99%). Het schijnbare distributievolume van candesartan is 0,1 l/kg.

De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet beïnvloed door voedsel.

### Biotransformatie en eliminatie

Candesartan wordt hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden via de urine en de gal en slechts in geringe mate via het levermetabolisme (CYP2C9). Volgens de beschikbare interactiestudies is er geen effect op CYP2C9 en CYP3A4. Volgens *in-vitro*gegevens is er *in vivo* geen interactie te verwachten met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhangt van cytochroom P450-iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4. De terminale halfwaardetijd van candesartan is ongeveer 9 uur. Er is geen accumulatie na multiële dosissen.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg, met een nierklaring van ongeveer 0,19 ml/min/kg. De eliminatie van candesartan via de nieren gebeurt zowel via glomerulaire filtratie als via actieve tubulaire secretie. Na een orale dosis van  $^{14}\text{C}$ -gelabelde candesartancilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als inactieve metaboliet terwijl ongeveer 56% van de dosis als candesartan en 10% als inactieve metaboliet in de faeces wordt teruggevonden.

### Farmacokinetiek bij speciale populaties

Bij bejaarden (ouder dan 65 jaar) zijn de  $C_{max}$  en AUC van candesartan toegenomen met respectievelijk ongeveer 50% en 80% in vergelijking met jonge proefpersonen. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn na een bepaalde dosis van Candesartan Sandoz echter vergelijkbaar bij jonge en bejaarde patiënten (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie namen de  $C_{max}$  en AUC van candesartan tijdens herhaalde dosering toe met respectievelijk ongeveer 50% en 70%, maar de  $t_{1/2}$  was niet veranderd in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De overeenstemmende veranderingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De terminale  $t_{1/2}$  van candesartan was ongeveer verdubbeld bij patiënten met

ernstige nierinsufficiëntie. De AUC van candesartan bij patiënten die hemodialyse kregen, was vergelijkbaar met die bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

In beide studies, waarin patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie waren opgenomen, was er een stijging van de gemiddelde AUC van candesartan met ongeveer 20% in één studie en 80% in de andere (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetische eigenschappen van candesartan werden onderzocht bij kinderen met hypertensie in de leeftijd van 1 tot < 6 jaar en in de leeftijd van 6 tot < 17 jaar in twee FK studies met eenmalige doses.

Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot < 6 jaar kregen 10 kinderen die 10 tot < 25 kg wogen, één enkele dosis van 0,2 mg/kg in orale suspensie. Er werd geen correlatie gevonden tussen de  $C_{max}$  en de AUC enerzijds en de leeftijd en het gewicht anderzijds.

Er werden geen gegevens verzameld over de klaring; daarom is er niets bekend over een mogelijke correlatie tussen de klaring en het gewicht/de leeftijd in die populatie.

Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot < 17 jaar kregen 22 kinderen één enkele dosis van 16 mg in tabletvorm. Er werd geen correlatie gevonden tussen de  $C_{max}$  en de AUC enerzijds en de leeftijd anderzijds. Het gewicht bleek evenwel significant te correleren met de  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) en de AUC ( $p = 0,011$ ). Er werden geen gegevens verzameld over de klaring; daarom is er niets bekend over een mogelijke correlatie tussen de klaring en het gewicht/de leeftijd in die populatie.

Bij kinderen > 6 jaar was de blootstelling na toediening van dezelfde dosis vergelijkbaar met die bij volwassenen.

De farmacokinetiek van candesartan cilexetil is niet onderzocht bij pediatrische patiënten < 1 jaar oud.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er waren geen bewijzen van abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit bij klinisch relevante dosissen. In preklinische veiligheidsstudies had candesartan in hoge dosissen een effect op de nieren en op de rodebloedcelparameters bij muizen, ratten, honden en apen. Candesartan verminderde de rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Er werd een effect op de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire uitzetting, basofiele tubuli, verhoogde ureum- en creatinineplasmaconcentraties) geïnduceerd door candesartan dat mogelijk het gevolg was van het hypotensieve effect dat tot veranderingen in de nierperfusie leidde. Voorts induceerde candesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Die veranderingen werden beschouwd als een gevolg van de farmacologische werking van candesartan. Bij de therapeutische dosissen van candesartan bij mensen lijkt hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire niercellen niet relevant te zijn.

Er werd foetotoxiciteit vastgesteld in de late zwangerschap (zie rubriek 4.6).

In preklinisch onderzoek bij pasgeboren en jonge ratten met een normale bloeddruk veroorzaakte candesartan een daling van het lichaamsgewicht en het gewicht van het hart. Zoals bij volwassen dieren worden die effecten toegeschreven aan de farmacologische werking van candesartan. Met de laagste dosering van 10 mg/kg was de blootstelling aan candesartan 12- tot 78-maal hoger dan de blootstelling bij kinderen in de leeftijd van 1 tot < 6 jaar die candesartan cilexetil in een dosering van 0,2 mg/kg kregen, en 7- tot 54-maal de blootstelling die werd waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 6 tot < 17 jaar die candesartan cilexetil in een dosering van 16 mg kregen. Aangezien in die studies geen niveau werd geïdentificeerd waarbij geen effect werd waargenomen, zijn de veiligheidsmarge van de effecten op het gewicht van het hart en de klinische relevantie van die bevinding niet bekend.

Gegevens van *in vitro*- en *in vivo*-mutageniciteitstests wijzen erop dat candesartan geen mutagene of clastogene werking heeft in de omstandigheden van klinisch gebruik.

Er was geen bewijs van carcinogeniteit.

Het renine-angiotensine-aldosteronsysteem speelt een kritieke rol bij de ontwikkeling van de nieren in utero. Blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem leidt tot een abnormale ontwikkeling van de nieren bij zeer jonge muizen. Toediening van geneesmiddelen die direct inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan de normale ontwikkeling van de nieren verstoren. Daarom mogen kinderen jonger dan 1 jaar Candesartan Sandoz niet krijgen (zie rubriek 4.3).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Maiszetmeel  
Povidon K-30  
Carrageen  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat  
IJzeroxide, rood (E172)  
Titaniumdioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:  
HDPE-flessen: 3 maanden

Bewaarcondities na eerste opening van de fles:  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*8 mg tabletten:*

Al/Al-blisterverpakking: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletten

Al/Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking: 28 x 1, 50 x 1 tabletten

Al/Al blisterverpakking met droogmiddel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletten

Al/Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking met droogmiddel: 50 x 1 tabletten

HDPE fles met PP dop en droogmiddel van silicagel: 30, 100, 120, 500 tabletten

*16 mg tabletten:*

Al/Al-blisterverpakking: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletten

Al/Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking: 28 x 1, 50 x 1 tabletten

Al/Al blisterverpakking met droogmiddel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletten

Al/Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking met droogmiddel: 50 x 1 tabletten

HDPE fles met PP dop en droogmiddel van silicagel: 30, 100, 120, 500 tabletten

*32 mg tabletten:*

Al/Al-blisterverpakking: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletten

Al/Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking: 28 x 1 tabletten

Al/Al blisterverpakking met droogmiddel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletten

HDPE fles met PP dop en droogmiddel van silicagel: 30, 100, 500 tabletten

Let op! De HDPE-fles bevat droogmiddel. Niet inslikken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Candesartan Sandoz 8 mg tabletten (blisterverpakking): BE344994

Candesartan Sandoz 8 mg tabletten (Fles): BE345003

Candesartan Sandoz 16 mg tabletten (blisterverpakking): BE345012

Candesartan Sandoz 16 mg tabletten (Fles): BE345021

Candesartan Sandoz 32 mg tabletten (blisterverpakking): BE345037

Candesartan Sandoz 32 mg tabletten (Fles): BE345046

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/07/2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 10/11/2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 03/2023